



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2016

---

## **Lungentransplantation bei zystischer Fibrose**

Murer, Christian ; Benden, Christian ; Huber, Lars C

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-131298>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Murer, Christian; Benden, Christian; Huber, Lars C (2016). Lungentransplantation bei zystischer Fibrose. *Leading Opinions*, 2(16):54-56.

# Lungentransplantation bei zystischer Fibrose

Die zystische Fibrose (CF) ist eine Multisystemerkrankung, die in der Regel mit einer Lungenbeteiligung einhergeht. Die Lungentransplantation bleibt trotz verbessertem Therapiemanagement und deutlich verlängertem Überleben die ultimative Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittener CF-Lungenerkrankung. Im vorliegenden Artikel werden die wichtigsten Kriterien aufgezeigt, wann eine Überweisung an ein Lungentransplantationszentrum zur Evaluation einer Lungentransplantation erfolgen soll.

Die zystische Fibrose (CF) ist eine der häufigsten genetischen Erkrankungen, bedingt durch eine autosomal-rezessive Mutation des „cystic fibrosis transmembrane regulator“ (CFTR) auf dem langen Arm von Chromosom 7. Der CFTR entspricht einem Chloridkanal in epithelialen Membranen.<sup>1</sup> Träger nur einer Mutation sind asymptomatisch (Träger-Frequenz in der Schweiz/Europa 1:25), sind beide Allele des CFTR-Gens mutiert, kommt es zu einer Dysfunktion mit gestörtem Ionentransport und konsekutiver Dehydratation und Sekreteindickung. Klinisch ist dies vor allem in den Atemwegen, im Pankreas und im Gastrointestinaltrakt von Bedeutung. Eine Lungenbeteiligung ist bei der CF in der Regel vorhanden, betroffene Patienten leiden unter einer eingeschränkten mukoziliären Clearance und Sekretanschoppung („mucus plugging“). Die Kombination aus Atemwegsobstruktion, Entzündung und chronisch bakterieller Infektion führt zu einer progredienten Destruktion der Atemwege mit Bildung von Bronchiektasen.

## Medikamentöse Therapie der zystischen Fibrose

Durch ein verbessertes Therapiemanagement kam es in den letzten Jahr-



C. Murer, Zürich



C. Bendin, Zürich



L. Huber, Zürich

zehnten zu einem signifikant verbesserten Überleben von CF-Patienten: In den USA konnte das mediane Überleben von CF-Patienten um fast 10 Jahre verlängert werden, es lag 2012 bei 41,1 Jahren.<sup>2</sup> Kinder mit CF, die im Jahr 2000 geboren wurden, erreichen gemäss einem „prediction model“ bereits ein medianes Überleben von 50 Jahren.<sup>3, 4</sup> Eine CF-spezifische Inhalationstherapie mit hochprozentigem Kochsalz, DNase-spaltenden Enzymen

und – bei Nachweis von bestimmten Problemkeimen – mit inhalativen Antibiotika und eine professionelle Atem- und Physiotherapie zur Sekretolyse sind die wichtigsten Elemente der Therapie von CF-Patienten. Eine weitere Verbesserung wird von einer Therapie erhofft, die direkt

auf den defekten Ionenkanal zielt. Die über 1900 CF-verursachenden Mutationen werden in 6 Klassen eingeteilt. Bei Klasse-III-Mutationen ist die Fähigkeit des Ionenkanals, sich zu öffnen, eingeschränkt, der häufigste Vertreter dieser Klasse ist die G551D-Mutation. Sie kommt bei 4–5% der CF-Patienten weltweit vor (mindestens ein Allel), in der Schweiz sind jedoch nur sehr wenige Patienten betroffen. Der Wirkstoff Ivacaftor verlängert die

## KeyPoints

- Die CF ist eine der häufigsten Erbkrankheiten, die in der Regel mit einer pulmonalen Beteiligung einhergeht.
- Die ultimative Therapieoption bei einer fortgeschrittenen CF-Pneumopathie ist eine Lungentransplantation.
- Durch eine erfolgreiche Lungentransplantation können Lebensqualität und Überleben der CF-Patienten insgesamt verlängert werden.
- Bei einer Einsekundenkapazität <30% des Sollwertes und gehäuften Infektexazerbationen sollte die Zuweisung an ein Lungentransplantationszentrum erfolgen.

Öffnungszeit des Kanals und agiert somit als Potentiator. Unter Therapie mit Ivacaftor konnten eine substanzielle Reduktion der Anzahl von Infektexazerbationen sowie eine Verbesserung der Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) um über 10% beobachtet werden und die Substanz wurde somit als erste mutationsspezifische Therapie bei CF zugelassen.<sup>5</sup> Die kombinierte CFTR-Potentiator-/Modulator-Therapie (Ivacaftor/Lumacaftor) zeigte eine Stabilisierung bzw. Verbesserung der dynamischen Lungenvolumina und eine signifikante Abnahme der Rate an Infektexazerbationen bei der häufigsten CF-verursachenden Mutation Phe508del homozygot (Klasse-II-Mutation).<sup>6</sup> Von der amerikanischen und der europäischen Arzneimittelbehörde (FDA bzw. EMA) wurde die Kombinationstherapie bereits zugelassen. Allerdings ist die Beobachtungszeit diesbezüglich noch relativ kurz, das Medikament sehr teuer und die Therapieerfolge weniger eindeutig als unter Ivacaftor bei Klasse-III-Mutationen.

## Lungentransplantation

Trotz dieser Fortschritte ist eine schwere CF-Pneumopathie weiterhin eine der wichtigsten Indikationen für eine Lungentransplantation (LuTPL). Nur Patientengruppen mit chronisch

obstruktiven Pneumopathien (COPD) sowie interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) werden weltweit häufiger lungentransplantiert.<sup>7</sup> Eine LuTPL bleibt die ultimative Therapieoption bei fortgeschrittener CF-Pneumopathie. Ein verlängertes Überleben durch die LuTPL konnte von diversen Gruppen und auch an unserem Zentrum demonstriert werden.<sup>8–10</sup>

Die LuTPL gilt als etablierte ultimative Therapieoption bei fortgeschrittenen Lungenerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie. Die erste LuTPL beim Menschen erfolgte 1963, in der Schweiz wurde die erste Lunge 1992 in Zürich transplantiert.<sup>11, 12</sup> Weltweit werden jährlich fast 4000 Lungen transplantiert, was einer Verdoppelung gegenüber 2002 entspricht.<sup>7</sup> In der Schweiz führten 2014 die beiden Lungentransplantationszentren in Zürich und Lausanne zusammen 56 LuTPL durch.<sup>13</sup> Primär zielt die LuTPL auf eine Verbesserung der Lebensqualität hin, bei der CF kann durch diese Therapieform aber auch eine Verlängerung des Überlebens erreicht werden. Nach Möglichkeit soll nach einer erfolgreichen LuTPL durch die verbesserte körperliche Leistungsfähigkeit eine Wiedereingliederung ins soziale und berufliche Umfeld gelingen. Unumgänglich ist dabei eine konsequente medizinische Nachsorge, die eine akribische Medi-

kamenteneinnahme und regelmässige Kontrollen im Transplantationsambulatorium und in anderen Spezialsprechstunden beinhaltet.

Das mediane Überleben nach einer LuTPL beträgt gemäss Register der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) 5,7 Jahre, das 5-Jahres-Überleben 53%.<sup>7</sup> Die beste Prognose nach LuTPL weisen CF-Patienten auf (Abb. 1),<sup>7, 14</sup> am Zürcher Lungentransplantationszentrum erreichten sie ein 5-Jahres-Überleben von über 70%.<sup>15</sup>

Grundsätzlich sollen die Patienten für eine LuTPL in Betracht gezogen werden, deren Risiko, in den nächsten 2 Jahren an ihrer Lungenerkrankung zu sterben, trotz maximaler medizinischer und chirurgischer Therapie >50% beträgt. Gleichzeitig sollte der generelle medizinische Status des Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Überleben von 5 Jahren nach LuTPL gewährleisten, was auch durch andere Faktoren wie eine ausgezeichnete Therapieadhärenz und günstige psychosoziale Faktoren mitbeeinflusst wird. Ein Konsensus-Dokument zur Patientenselektion wurde kürzlich von der ISHLT vorgelegt.<sup>16</sup>

## Kontraindikationen der Lungentransplantation

Gemäss ISHLT-Konsensusrichtlinien sollen Patienten vor der Zuweisung zur Evaluation einer LuTPL mindestens 6 Monate frei von schädlichen/abhängigkeitsfördernden Substanzen sein, das gilt besonders für Nikotin und Nikotinersatzpräparate. Bei kurativ behandelten Malignomen muss in der Regel ein krankheitsfreies Intervall von 5 Jahren vorliegen. Absolute Kontraindikationen sind des Weiteren eine schwere Dysfunktion von anderen Organen und eine nicht therapierbare Arteriosklerose mit Endorganschädigung. Bei CF-Patienten ist eine chronische pulmonale Infektion mit dem Problemkeim *Burkholderia cenocepacia* in den meisten Transplantationszentren eine absolute Kontraindikation zur LuTPL. Gegen ein erfolgreiches Resultat nach einer LuTPL und somit gegen eine Listung zur LuTPL spricht auch die Summe von relativen Kontraindikatio-

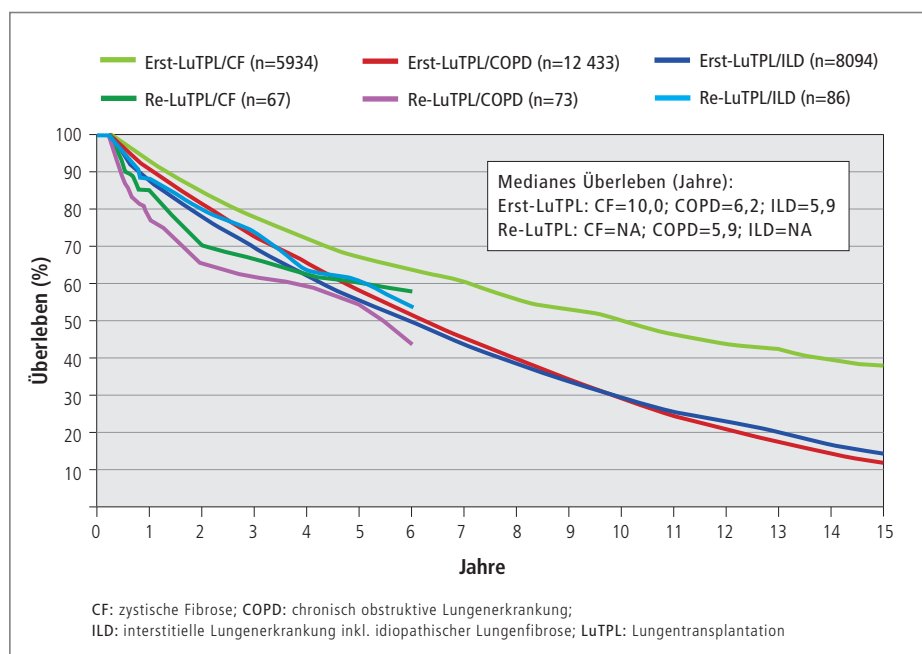


Abb. 1: Überleben nach Lungentransplantation bei Erwachsenen (ISHLT) gemäss Diagnose der Grundkrankheit<sup>7</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> &lt;30% des Sollwerts oder rapide Abnahme der FEV<sub>1</sub> trotz optimaler Therapie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zunehmende Frequenz an Exazerbationen, assoziiert mit:             <ul style="list-style-type: none"> <li>o akutem respiratorischem Versagen mit Notwendigkeit einer nicht invasiven Beatmung (NIV)</li> <li>o Pneumothorax</li> <li>o lebensbedrohlicher Hämoptoe trotz Bronchialarterienembolisation</li> <li>o schlechtem Ernährungszustand trotz Supplementation</li> <li>o zunehmenden Antibiotikaresistenzen</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gehdistanz &lt;400m im 6-Minuten-Gehtest</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulmonale Hypertonie (Echokardiografie oder Rechtsherzkatheter)</li> </ul>

Tab. 1: Indikationen zur Zuweisung für die LuTPL bei zystischer Fibrose (adapt. nach Weill et al<sup>16</sup>)

nen (z.B. Alter >65 Jahre, schwere Osteoporose, Adipositas mit einem BMI >30kg/m<sup>2</sup>).<sup>16</sup> Idealerweise sollte bei Kandidaten für die LuTPL ein Monoorganversagen vorliegen, was im relativ jungen Patientenkollektiv der CF-Patienten häufig der Fall ist und, zumindest teilweise, das gute Langzeitüberleben erklärt.

### Überweisung an ein Lungentransplantationszentrum

Die Überweisung an ein Lungentransplantationszentrum soll erfolgen, wenn das prognostizierte 2-Jahres-Überleben <50% beträgt. Hilfreich kann dabei die Anwendung einer Analyseverfahren sein, wie sie beispielsweise von Liou et al für CF-Patienten publiziert wurde.<sup>17</sup> Die im Folgenden aufgeführten und in Tabelle 1 zusammengefassten Kriterien beziehen sich auf das Vorliegen einer CF-Lungenerkrankung. Bezüglich anderer fortgeschrittener Pneumopathien, die hinsichtlich einer LuTPL evaluiert werden sollten, verweisen wir auf die entsprechenden Richtlinien.<sup>16</sup> Bei einer Abnahme der Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) <30% des Sollwertes trotz optimaler Therapie, einer Gehdistanz <400m im 6-Minuten-Gehtest oder rascher Dynamik mit Verschlechterung der Lungenfunktion sollte eine Zuweisung zu einem Transplantationszentrum erfolgen, u.a. auch bei zunehmender Frequenz an antibiotikabedürftigen Infektexazerbationen, bei Notwendigkeit einer nicht invasi-

ven Beatmung (NIV), Pneumothorax, lebensbedrohlicher bzw. persistierender Hämoptoe, pulmonaler Hypertonie und einem schlechten Ernährungsstatus.<sup>16</sup> Am Lungentransplantationszentrum des Universitätsspitals Zürich erfolgen nach der Zuweisung, in der Regel im Abstand von wenigen Wochen, drei ambulante Informationsgespräche inkl. Kennenlernen von bereits lungentransplantierten Patienten. Falls der Patient anschliessend motiviert ist, die weitere Evaluation durchzuführen, findet eine ergebnisoffene stationäre Abklärung statt.

### Listung zur Lungentransplantation

Der Entscheid, ob ein Patient zur LuTPL gelistet wird, erfolgt nach Ausschluss von Kontraindikationen im Rahmen der stationären Abklärung und eines interdisziplinären Kolloquiums. Eine Listung zur LuTPL sollte erfolgen, wenn neben den in Tabelle 1 aufgeführten Aspekten eine respiratorische Insuffizienz mit Hypoxämie (pO<sub>2</sub> <8kPa) alleine oder kombiniert mit einer Hyperkapnie (pCO<sub>2</sub> >6,6kPa) vorliegt, zudem bei Notwendigkeit einer Langzeit-NIV, rascher Verschlechterung der Lungenfunktion, gehäuft Hospitalisationen und immobilisierender Dyspnoe.<sup>16</sup> Die Wartezeit bis zur LuTPL ist abhängig von der Blutgruppe des Patienten (längste Wartezeit bei Blutgruppe 0, in der Schweiz im Mittel 400 Tage). ■

#### Literatur:

- <sup>1</sup> Ratjen F, Döring G: Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361: 681-9
- <sup>2</sup> Cystic Fibrosis Foundation, [www.cff.org](http://www.cff.org)
- <sup>3</sup> Dodge JA, Lewis PA: Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J* 2007; 29: 522-6
- <sup>4</sup> O'Sullivan BP, Freedman SD: Cystic fibrosis. *Lancet* 2009; 373: 1891-904
- <sup>5</sup> Ramsey BW et al: A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1663-72
- <sup>6</sup> Wainwright CE et al: Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015; 37: 220-31
- <sup>7</sup> Yusen RD et al; International Society for Heart and Lung Transplantation: The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report -- 2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 1009-24
- <sup>8</sup> Liou TG et al: Survival effect of lung transplantation among patients with cystic fibrosis. *JAMA* 2001; 286: 2683-9
- <sup>9</sup> Aurora P et al: Lung transplantation and life extension in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1999; 354: 1591-3
- <sup>10</sup> Hofer M et al: True survival benefit of lung transplantation for cystic fibrosis patients: the Zurich experience. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 334-9
- <sup>11</sup> Hardy JD et al: Lung homotransplantation in man. *JAMA* 1963; 186: 1065-74
- <sup>12</sup> Speich R et al: Improved results after lung transplantation – analysis of factors. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 238-45
- <sup>13</sup> Swiss Transplant; [www.swisstransplant.org](http://www.swisstransplant.org)
- <sup>14</sup> ISHLT/Adult Lung Transplantation Statistics; [www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heart](http://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heart) LungRegistry
- <sup>15</sup> Inci I et al: Zurich University Hospital lung transplantation programme: update 2012. *Swiss Med Wkly* 2013; 143: w13836
- <sup>16</sup> Weill D et al: A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 -- an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1
- <sup>17</sup> Liou TG et al: Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 345-52

#### Autoren:

Dr. med. Christian Murer  
PD Dr. med. Christian Benden  
PD Dr. med. Lars C. Huber  
Klinik für Pneumologie, Universitätsspital Zürich

#### Korrespondenz:

Dr. med. Christian Murer  
Klinik für Pneumologie  
Universitätsspital Zürich  
E-Mail: [christian.murer@usz.ch](mailto:christian.murer@usz.ch)

■07